

VÁLASZ DR. JULOW JENŐ TANÁR ÚR, AZ MTA DOKTORA OPPONENSI VÉLEMÉNYÉRE

Tisztelt Julow Jenő Tanár Úr!

Köszönöm Dr. Julow Jenő Tanár Úr részletes, minden szempontra kiterjedő opponensi véleményezését, megtisztelő, elismerő szavait, aki hazai és nemzetközi szinten egyaránt elismert művelője és kutatója a különböző agyi elváltozások idegsebészeti kezelésében alkalmazott nukleáris medicina eljárásoknak és akinek a véleménye mindannyiunk számára mértékadó. Julow Tanár Úr az agydaganatok képfúzióvezérelt brachyterápiájának úttörője, évtizedek óta foglalkozik izotóptechnikai alkalmazásokkal.

Köszönöm megtisztelő szavait, munkásságom értékelését, az új ismeretek magyar nyelven történő ismertetését, beleértve "Az agyi működészavarok - funkcionális képalkotó módszerekkel" című, Medicina Könyvkiadó által kiadott könyvemet, amelyekkel a magyarországi szakmai aktivitáshoz szándékoztam hozzájárulni. Ugyancsak örömmel tölt el Julow Tanár Úr megjegyzése a külföldi folyóiratokban megjelent cikkeimre és hivatkozásokra vonatkozóan, ami a tudományos elvárások szempontjából fontos.

1. Megtisztelő számomra, hogy Julow Tanár Úr, a pályázatom bírálásának összegzéseként az alábbi új tudományos eredményeket fogadja el:

Craniális és spinális schwannomák

- ❖ *Elsőként számolt be a nemzetközi irodalomban, (18F-FDG PET vizsgálatok), hogy metabolikus karakterizáció alapján preoperatív valószínűsíthető a schwannomák biológiai viselkedése, növekedési üteme, recidíva készsége.*

2. A téma szakértőjétől megtisztelő, hogy új eredményként fogadja el a „**gliomák** megbízható kiértékelését nyújtó 18F-FDG és 11C-Metionin PET mérési indexek alkalmazását, és e vizsgálatok kombinált alkalmazásának jelentőségét”.

Gliomák

- ❖ *Elsőként közölte a nemzetközi irodalomban, nagy betegszám alapján a gliomák megbízható kiértékelését nyújtó metabolikus mérési indexek alkalmazását, az 18F-FDG (malignitás kérdése) és 11C-Metionin (tumor-szövet körülhatárolása) PET vizsgálatok kombinált alkalmazásának jelentőségét.*

- ❖ A gliomák malignitásának tisztázásában a legmegbízhatóbb mutató „a tumorszövet maximális FDG felvételének aránya a fehérállomány FDG felvételéhez” (maximális tumor-aktivitás/fehérállományi aktivitás).
- ❖ Bizonyította, hogy a daganatszövet körülhatárolásában a ^{11}C -metionin PET vizsgálat a legmagasabb szenzitivitással bíró diagnosztikai módszer, de a tumor malignitásának tisztázásában a ^{11}C -Metionin PET szenzitivitása és prognosztikai értéke elmarad a ^{18}F -FDG PET vizsgálatától.
- ❖ Fontosnak tartja e két mérési paraméter kombinálását, az ^{18}F -FDG és ^{11}C -metionin trészerek együttes alkalmazását.

3. Elismerő véleményét köszönöm **Epilepszia** témában tett megfigyeléseket és magyarázatot illetően, ami gyakorlati szempontból azért jelentős, mert a „gyógyszeresen provokált” ictális perfúziós mintázattérkép „ellentéte” a „nem provokált” ictális SPECT mintázatnak: fokális hipoperfúzió jellemzi az epileptogén áréában, magas cerebellaris aktivitással.

Epilepszia

- ❖ A pályázó meghatározta, ami gyakorlati szempontból is jelentős, hogy a „gyógyszeresen provokált” ictális SPECT perfúziós térkép mintázata szignifikánsan eltér a „nem provokált” ictális SPECT mintázattól – pontosan az „ellentéte”: fokális hipoperfúzió az epileptogén áréában, magas cerebellaris aktivitással.

4. Köszönöm elismerő véleményét a **féltekei dominancia meghatározása** céljából végzett **beszédaktivációs SPECT** vizsgálatokból származó eredmények fontosságáról. A beszédaktivációs SPECT vizsgálatokban az rCBF mintázattérkép széles egyéni variációval társult és a legszignifikánsabb aktivációs válasz a beszédközpontnak megfelelően és a cerebellumban volt mérhető.

Neuronális aktiváció, féltekei dominancia meghatározása

- ❖ Elsőként számolt be a nemzetközi irodalomban és értékes megfigyeléseket tett, amelyeket Magyarországról elsőként közölt a féltekei dominancia meghatározása céljából végzett beszédaktivációs SPECT vizsgálatok jó alkalmazhatóságáról, miszerint markáns hiperperfúzió észlelhető az aktivált régióban. Beszédaktivációs SPECT vizsgálatokban az rCBF mintázattérkép széles egyéni variációval társul, és a legszignifikánsabb véráramlásfokozódás/aktivációs válasz a beszédközpontnak megfelelően és a cerebellumban mérhető.

5. Megtisztelő szakmai elismerését köszönöm az rCBF **SPECT vizsgálatok eloquens área**, illetve környéki laesios betegekben történt vizsgálati eredményekről. Az *aktivációs SPECT térképek a neuronális aktivitás és a perfúzió közötti szoros párhuzamot jól illusztrálják és a neuronális beszédhálózatban bekövetkező kompenzációs viszonyok ismerete, a hemisphaeralis dominancia mintázatának változása utal a beszédfunkció mértékének felépülésére.*

Neuronális aktiváció, agyi plaszticitás

- ❖ *Elsőként számolt be a nemzetközi irodalomban, elsőként vezette be és eredményesen alkalmazta az rCBF SPECT vizsgálatokat eloquens área, illetve környéki laesios betegekben.*
 - *Az aktivációs SPECT térképek a neuronális aktivitás és a perfúzió közötti szoros párhuzamot jól illusztrálják és a neuronális beszédhálózatban bekövetkező kompenzációs viszonyok ismerete, a hemisphaeralis dominancia mintázatának változása utal a beszédfunkció mértékének felépülésére.*

6. Elismerő véleményét köszönöm a **Mozgászavarok** témában végzett munkámért. A mérések során **Parkinson-kór korai stádiumában** – a covariációs metabolikus mintázaton belül jellegzetes a tünetekkel **ellenoldali nucleus lenticularis, mindkét thalamus hipermetabolizmusának** társulása. Ezen felül, jelentőséggel bír a klinikai tüneteket megelőző pozitív funkciókép: a frontális régiókban regisztrálható csökkent glükóz felhasználási szint, ami a betegség időtartamának arányában további csökkenő tendenciát mutat.

Mozgászavarok

Dopaminerg rendszer és ¹⁸F-FDG PET glükózfelhasználási térkép

- ❖ *Elsők között számolt be a nemzetközi irodalomban a Parkinson-kór korai stádiumában végzett ¹⁸F-FDG PET vizsgálatok alapján - a tünetekkel ellenoldali nucleus lenticularis, mindkét thalamus hipermetabolizmusról, a covariációs metabolikus mintázat társulásáról.*
- ❖ *Klinikai tüneteket megelőző pozitív funkciókép: a frontális régiókban regisztrálható csökkent glükóz felhasználási szint, a betegség időtartamának arányában további csökkenő tendenciát mutat.*

7. Örömmre szolgál Julow Tanár Úr érdeklődése, és hogy új eredményként fogadja el a **Dopaminerg rendszer és ¹¹C-NMSP PET posztzinaptikus receptor térkép** vizsgálata során észlelt megfigyeléseimet, az NMSP kötődési szint fokozódásának bizonyítását Dopa terápia hatására. A receptor vizsgálatok kvantitatív elemzése az endogén-exogén dopaminért történő versenyben a

különböző mértékű kötési szintváltozásokat megbízhatóan tükrözi. Ugyancsak fontos megfigyelés volt, hogy az NMSP-nek a szerotonin receptorokhoz történő kötése alacsonyabb „On”-Dopa, mint „Off”-Dopa állapotban, csökkent szerotonin-szinaptikus állapotra utalva. „On”-Dopa Parkinson-betegekben tapasztalható depresszió hátterében az alacsony szerotonin-szinaptikus állapot állhat.

Mozgászavarok

Dopaminerg rendszer és ^{11}C -NMSP PET poszt-szinaptikus receptor térkép

- ❖ Elsőként számolt be a nemzetközi irodalomban, az NMSP kötődési szint fokozódásáról Dopa terápia hatására. Rámutatott és bizonyította a receptor vizsgálatok trésszerkinetikai modellen alapuló kvantitatív elemzése az endogén-exogén dopaminért történő versenyben a különböző mértékű kötési szintváltozásokat megbízhatóan tükrözi. Az NMSP-nek a szerotonin receptorokhoz történő kötése alacsonyabb „On”-Dopa, mint „Off”-Dopa állapotban, csökkent szerotonin-szinaptikus állapotra utalva. „On”-Dopa Parkinson-betegekben tapasztalható depresszió hátterében az alacsony szerotonin-szinaptikus állapot állhat.

8. **Mozgászavarokban a Dopaminerg rendszer és ^{123}I -IBZM SPECT poszt-szinaptikus receptor térkép** alkalmazása jelentős klinikai értékkel bír, a Dopa terápiás hatás mérésében az ^{123}I -IBZM SPECT vizsgálatok jól alkalmazhatók és differenciálják az L-Dopa terápiára jól reagáló betegeket az alacsony ^{123}I -IBZM kötéssel asszociált, L-Dopa terápiára alig, vagy nem reagálóktól.

Mozgászavarok

Dopaminerg rendszer és ^{123}I -IBZM SPECT poszt-szinaptikus receptor térkép

- ❖ Hazánkban elsőként igazolta a Dopa terápiás hatás mérésében az ^{123}I -IBZM SPECT vizsgálatok jó alkalmazhatóságát:
 - Az L-Dopa terápiára jól reagáló betegek normális receptor kötési kapacitással bírnak,
 - Alacsony ^{123}I -IBZM kötéssel a betegek L-Dopa terápiára alig, vagy nem reagálnak.

9. Megtisztelő szakmai elismerését köszönöm a reverzibilis **Demenciákban** tett megfigyelésekért és eredményekért. Az **agyi perfúzió és liquortéri SPECT adatok kombinálása** prediktív értékkel bír a demenciával társult hydrocephalusok műtéti elbírálásában. Hydrocephalus talaján kialakult demencia betegek posztoperatív véráramlás SPECT mintázata önmagában (liquortéri SPECT nélkül) is elegendő a terápiás hatékonyság mérésében.

Demenciák

- ❖ Elsőként igazolta, hogy az agyi perfúzió és liquortéri SPECT adatok kombinálása prediktív értékkel bír a demenciával társult hydrocephalusok műtéti elbírálásában. Hydrocephalus talaján

kialakult demencia betegek posztoperatív véráramlás SPECT mintázata önmagában (liquortéri SPECT nélkül) is elegendő a terápiás hatékonyság mérésében.

10. Köszönöm elismerő véleményét a **vascularis malformációk pre- és postembolizációs áramlási és metabolikus térképek** alkalmazása során tett megfigyeléseket illetően, amelynek során felhívtam a figyelmet a *vascularis malformációktól távol eső régiók veszélyeztetettségének lehetőségére a transarterialis embolizációs beavatkozások alkalmával.*

Cerebrovaszkuláris folyamatok

- ❖ *Elsőként számolt be és hívta fel a figyelmet a nemzetközi irodalomban (18F-FDG PET vizsgálatok) metabolikus karakterizáció alapján, a vascularis malformációktól távol eső régiók veszélyeztetettségének lehetőségére transarterialis embolizációs beavatkozások alkalmával.*

11. Megtisztelő szakmai elismerését köszönöm a **liquortéri SPECT** jelentőségéről a **liquortéri patológiák** pre- és posztoperatív kivizsgálásában és a **vérátáramlás mérésekkel történő kombinálás** eredményességéről. A SPECT technika jelentősen javította a hagyományos technikák megbízhatóságát: a shuntvezetési zavarok tisztázásában, az esetleges szövődmények kimutatásában, a liquorcsorgások kimutatásának legérzékenyebb, legmegbízhatóbb képalkotó eljárása és megbízhatóan informál a liquortéri patológiák miatt végzett terápiás beavatkozások eredményességéről.

Liquortéri patológiák

- ❖ *Elsőként számolt be a liquortéri SPECT jó alkalmazhatóságáról liquortéri patológiák preoperatív kivizsgálásában és a vérátáramlás mérésekkel történő kombinálás eredményességéről. A SPECT technika jelentősen javította a hagyományos technikák megbízhatóságát:*
 - *a shuntvezetési zavarok tisztázásában, az esetleges szövődmények kimutatásában.*
 - *a liquorcsorgások kimutatásának legérzékenyebb, legmegbízhatóbb képalkotó eljárása.*
 - *megbízhatóan informál a liquortéri patológiák miatt végzett terápiás beavatkozások eredményességéről.*

12. Köszönöm elismerő véleményét és hogy új eredményként fogadja el a **Pszichochirurgiai kezelésben** részesült **terápia rezisztens** kényszerbetegekben (OCD) végzett vérátáramlás és metabolikus térképek jó alkalmazhatóságáért, amelyek fontos funkciótartalommal bírnak a **terápia rezisztens OCD betegek** preoperatív kivizsgálásában, és a **terápiás hatás** mérésében.

Pszichochirurgiai kezelésben részesült **terápia rezisztens kényszerbetegek**

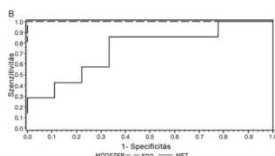
- ❖ Elsőként igazolta hazánkban és elsőként között az irodalomban, a vérátáramlás és metabolikus térképek jó alkalmazhatóságát pszichochirurgiai kezelésben részesült, terápia rezisztens OCD betegekben, azok terápia hatásának mérésében.

Dr. Julow Tanár úr azon kérdésére, hogy

1. Miért preferálja a szerző a glükóz metabolikus és Metionin, illetve aminosav transzport / fehérjeszintézist jelző PET/CT vizsgálatok együttes alkalmazását? Irodalmi adatok alapján a Metionin vizsgálat önmagában is megfelelő lehet a gliomák diagnosztikájában, mivel különböző halmozást mutat a tumorokban. A daganatok diagnosztikájában, agresszivitásuk megítélésében az irodalomban nem a 11C-Metionint, hanem, számos munkacsoport a 18F-ral jelzett vegyületeket tartja megfelelőnek. A nagy glükóz metabolizmus zavaró lehet pont az agyban. Az úgynevezett diagnosztikus indexek alkalmazását nem teheti feleslegessé, ha a PET képeket fuzionáljuk MR-rel?

Válaszom: Mindkét nyomjelző más funkciót jelöl, ami különböző kérdések megválaszolására teszi alkalmassá őket. Kérdés, hogy mi a vizsgálat terápia konzekvenciája, mit kell megválaszolni. Ha a klinikus arra vár választ, hogy milyen a glioma kiterjedése, van-e recidíva, milyenek a tumor határok, úgy a Metionin optimális trézer. Ha a tumor malignitása a kérdés, akkor nem alkalmazhatjuk a Metionint. A Metionin a low-grade és high-grade gliomákban egyaránt halmozódik, de nincs kimutatható párhuzam a halmozási jellegzetesség és a malignitás között. Ezért a low-grade és high-grade gliomák elkülönítésében, a malignitás kérdésében nem ez a megfelelő trézer. Egyes munkacsoportok nem a Metionint, hanem, a 18F-ral jelzett vegyületeket preferálják, mivel a 18F-ral jelölt vegyületek stabilabbak, hosszabb ideig felhasználhatók és nagy távolságokra szállíthatók.

Napjainkban az FDG a legoptimálisabb radiofarmakon a malignitás, a tumor legmalignusabb részeinek feltérképezésében. A fiziológias FDG felvétel nem zavaró, mert a glükózmetabolikus szintet, az MR-rel kimutatott laesio területében mérjük, ami a PET/CT képeken, vagy MR-rel történő fúziók során nem jelent nehézséget. Ezt az értéket a fehérállományi értékhez viszonyítjuk. A diagnosztikus indexek alkalmazását nem teszi feleslegessé, ha a PET képeket MR-rel fuzionáljuk. A diagrammon látható a „tumorszövet_maximális-fdg-felvételi értéknek a fehérállomány_felvételi érték”éhez történő viszonyítása, ahol a ROC görbe alatti terület erősen megközelítette az 1-et (az elméletileg elérhető maximális értéket).



Az irodalomban szerepel, hogy különböző munkacsoportok átlagos tumor értékeket számoltak, vagy különböző corticalis régiókhoz viszonyítottak, ami különböző adatokat eredményezett. A corticalis régiókban várható, hogy változó értékekkel találkozunk, ezért a fehérállományi aktivitás a javasolt érték, különösen, ha normalizált adatokkal végezzük a számításokat. A Metionin trészert magas szenzitivitással bír a tumoros és nem tumoros szövetek differenciálásában, a daganatok körülhatárolásában, ezért hasznos a Metionin és FDG kombinált alkalmazása.

2. Tanár Úr kérdésére, hogy **„Beszédaktivációs vizsgálatainak során miért választott ilyen komplikált mérési feldolgozást? Miért nem választotta a SPECT és PET vizsgálatokban általánosan használt cerebellaris vagy frontális, vagy más régiókhoz való viszonyítást?”**,

Válaszom: Az adatok feldolgozását speciális ROI technikával végeztük és csakúgy, mint a dinamikus PET vizsgálatokat szolgáló szoftverekben automatikus teljes agykontúr kijelölés után a kapott szeletek átlagolásával „teljes-agy” átlagszámítás történt. A szoftver segítségével a számunkra érdekes bármely agyi terület (ROI) normalizált értékét adott beteg saját teljes-agy átlagához automatikusan kaptuk. A cerebellaris, frontális, vagy más régiókhoz történő viszonyítás hibát rejthet, az agy komplex, állandó változásban lévő biokémiája, ugyanabban a személyben is, ugyanazon körülmények között is eltérő mérési eredményekhez vezethet. A neuronális hálózatokban bekövetkező változások, még ha nem laesios eredetűek is, különböző jellegű és mértékű diaschisis jelenséggel társulhatnak más és más agyi régióban, különösen a frontális és cerebellaris lebenyekben.

3. Tanár Úr kérdésére, hogy **„Receptor PET vizsgálatainak prezentálása során miért tartja szükségesnek a trészert-kinetikai modellek alkalmazását? NMSP PET vizsgálataiban, MPTP okozta Parkinson betegségben, Dopa terápia hatására észlelt változások, jelentenek-e fontos üzenetet? Az FDG PET vizsgálatok Parkinson-kór és Parkinson-szindróma korai stádiumában járhatnak-e szignifikáns eltéréssel? Idegsebészeti szempontból hordozhat-e fontos információt?”**

Válaszom: Az eredmények alapján az NMSP trészert kötődési szintje fokozódik Dopa terápia hatására. Ezek a megfigyelések kulcsfontosságú jelentőséggel bírnak a gyógyszerkötés helyének, mértékének megítélésében. MPTP-okozta Parkinson-kór NMSP vizsgálatokban reverzibilis receptortelítettség állt a beteg klinikai állapotának háttérében. A vizsgálatok csak vizuális értékelése téves eredményhez vezethetett volna, a statikus adatok nem mutattak elváltozást. A trészertkinetikai modellen alapuló kvantitatív elemzés, az endogén-exogén dopaminért történő versenyben a különböző mértékű kötési szintváltozásokat megbízhatóan tükrözte. Ezért, receptor vizsgálatokban a trészertkinetikai modellen alapuló kvantitatív elemzés nélkülözhetetlen. Ugyancsak ennek volt köszönhető az a megfigyelés, hogy az NMSP-nek a szerotonin receptorokhoz történő kötése alacsonyabb volt „On”-Dopa, mint „Off”-Dopa állapotban, csökkent szerotonin-szinaptikus állapotra utalva.

Tanár Úr kérdésére, hogy **„Az FDG PET vizsgálatok Parkinson-kór és Parkinson-szindróma korai stádiumában járhatnak-e szignifikáns eltéréssel?”** Válaszom: Igen, legyen az metabolikus mérés vagy a pre- és poszt-szinaptikus D2 Dopamin receptorrendszer mérése. Ezek a vizsgálatok önmagukban is egyedülálló diagnosztikai értékkel bírnak, de a különböző rendszereket célzó biomarkerek kombinálása felbecsülhetetlen értékű információtartalommal bír. Ha csak a metabolikus trészereket vesszük, lényegesen korábban, akár egy-másfél évvel korábban is detektáltunk per klinikai stádiumban Parkinson-kór, illetve Parkinson-szindróma mintázatot, ami nemcsak itt, de a demenciák differenciálásában is hasznos lehet.

Idegsebészeti szempontból hordozhat-e fontos információt?” Válasz: Igen, idegsebészeti aspektusból is fontos, sőt hangsúlyozott a megfelelő betegválasztás, tekintettel az esetleges irreverzibilis változásokra. Nagy a jelentősége a preoperatív kivizsgálásnak, az optimális betegszelekciónak, hisz a várt, tervezett eredmények csak a megfelelően, szigorúan előszelektált betegek esetében várhatók. Napjainkban a személyreszabott terápiát minden orvos szeretné megvalósítani a betege érdekében, amely célok megvalósításában a multiparametrikus biokémiai térképek jelenthetik a megoldást.

4. Julow Tanár Úr kérdésére és megjegyzésére, hogy **„Az irodalmi és a pályázó saját, publikált, bemutatott, feldolgozott eredményei egyértelműek, meggyőzőek. Ezért, bár sejtem, hogy a kérdés kényes lehet, megkérdezem, hogy a pályázó szerint miért végeznek Magyarországon ilyen elenyésző számban agyi PET és SPECT vizsgálatot más európai országokhoz viszonyítva?”**

Válaszom: Igen, ez nem csak szakmai aspektusú kérdés. Úgy gondolom, a jelenség kialakulása többtényezős:

1. Az agyi szakterület koncentrált, speciális tudást és klinikai jártasságot vagy legalább is nagy tapasztalatot igényel.
2. A tapasztalatok alapján is bizonyítottan hasznos SPECT vizsgálatok alufinanszírozottak.
3. A PET/CT befogadásának feltételei nemcsak pozitív hatást váltottak ki a nukleáris medicina használatában. A befogadás szinte csak FDG-vel végzett egésztest vizsgálatra lett korlátozva.
4. A nukleáris diagnosztika protokollokba történő illesztése nem megfelelő.
5. Fontos a szakmai bizalom: ma az a benyomás alakulhat ki, mintha nem lenne olyan nukleáris medicina diagnosztikai egység, amely élvezné a klinikai szakmák (beleértve az agysebészek) bizalmát.

5. Tanár Úr kérdésére: **„A pályázatban alkalmazott szoftverprogramok, normál adatbázisok hazai alkalmazását fontosnak tartaná-e a rutin klinikai munka során?”** Igen, egyértelműen. Nemcsak lerövidítik a rutin munkát, hanem fokozzák a leletező orvosok magabiztosságát, a lelet megbízhatóságát azáltal, hogy objektívvé, reprodukálhatóvá válnak a mérések.

6. Julow Tanár Úr kérdésére és megjegyzésére, hogy **„Mivel elismert kutatója és szakértője a liquortéri patológia témáknak, mint idegsebész, megkérdezem, hogy a saját tapasztalatai alapján mennyire tartja szenzitívnek a liquortéri SPECT vizsgálatokat a CT és MR korában?**

Az irodalomban nem találkoztam összehasonlító CT-cisztornográfia, MR-cisztornográfia és SPECT-cisztornográfia tanulmányokkal. Az eddigi ismeretek alapján egyértelmű, hogy jól alkalmazhatók, bizonyos esetekben jóknak véleményezték, de a liquortéri SPECT vizsgálatok szenzitivitását és megbízhatóságát napjainkban nem múlják felül. Igen nagyszámú betegek vizsgálatában és követésében, liquorcsorgások kimutatásában, shuntvezetési zavarokban és egyéb liquortéri patológiák pre-és posztoperatív kivizsgálásában a liquortéri SPECT a legszenzitívebb eljárásnak bizonyult.

Tisztelettel köszönöm Julow Jenő Tanár Úr gondos, elemző munkáját, fontos szakmai és emberi megjegyzéseit.

Budapest, 2011. január 23.

Dr. Med.habil. Borbély Katalin
Főorvos, egyetemi magántanár
Országos Onkológiai Intézet
1122 Bp., Ráth György u.7-9.
Tel.: 06-1-224-8600
Fax: 06-1-224-8720
E-mail: katalin.borbely@oncol.hu